

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
TUTELA RICERCA E SVILUPPO PER LA SALUTE



**ACCESSO ALLE TERAPIE
CON FARMACI BIOLOGICI:**
i fenomeni di sottotrattamento e
le opportunità offerte dai biosimilari

Quadro scientifico-regolatorio dei farmaci biosimilari

Simona Montilla

s.montilla@aifa.gov.it



Agenda

- Definizione di farmaco biosimilare
- Il processo di sviluppo dei farmaci biosimilari
- Il processo autorizzativo dei farmaci biosimilari
- Estrapolazione delle indicazioni
- Accesso agli elenchi della L. 648/96
- Il monitoraggio di sicurezza dei farmaci biosimilari
- I farmaci biosimilari nel Servizio Sanitario Nazionale





Definizione di farmaco biosimilare

Un farmaco biosimilare è una “copia” di un medicinale biologico già approvato (originatore di riferimento o reference product) non più protetto dai diritti di brevetto e di esclusività di mercato

- I Biosimilari sono approvati secondo gli stessi standard qualità, sicurezza ed efficacia richiesti per ogni medicinale biologico.
- I Biosimilari sono sottoposti ad un rigoroso processo di valutazione comparativa analitica e clinica di confronto con l'originatore di riferimento.
- La European Medicines Agency (EMA) è responsabile della valutazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei biosimilari nell'Unione Europea (EU).

Un farmaco biosimilare è un farmaco biologico elevatamente simile in caratteristiche fisico-chimiche, efficacia e sicurezza ad un prodotto di riferimento biologico già autorizzato in UE.

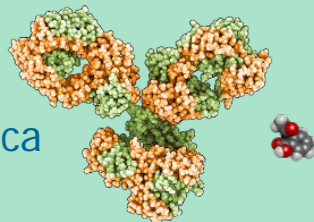




I Biosimilari non sono...

Farmaci Generici

- Farmaci costituiti da micromolecole meno sensibili alle variazioni di processo
- Il processo produttivo di sintesi chimica è meno complesso e a maggiore riproducibilità
- Regolati da normativa semplificata (bioequivalenza) e abbreviata
- Sviluppo clinico più limitato
- Sostituzione automatica



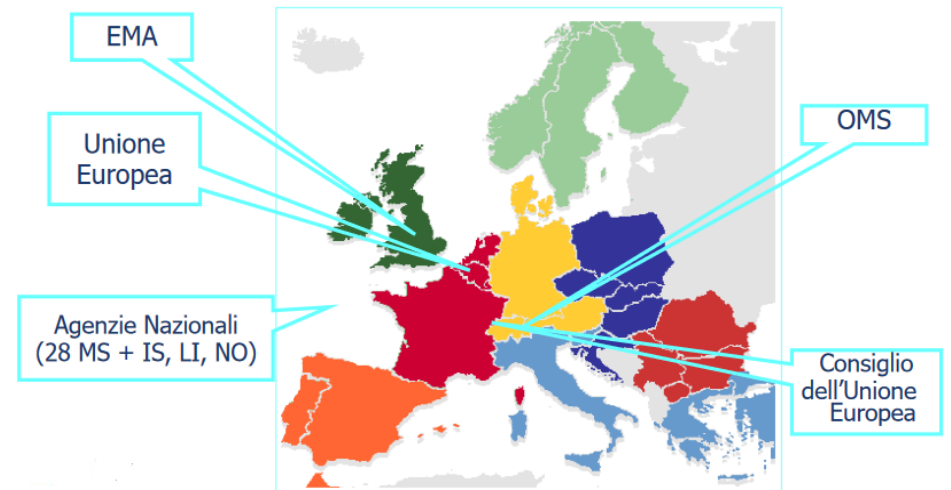
Seconda Generazione (o Biobetter)

- Strutturalmente differenti dai biologici originariamente autorizzati
- Sviluppatisi per migliorare la performance mantenendo il meccanismo di azione
- Esempi
 - Infliximab e adalimumab
 - Filgrastim e pegfilgrastim
- Non considerati come Biosimilari



Il processo di autorizzazione

- L'Unione Europea è stata pioniera nel definire un corpus regolatorio, robusto e di alto livello scientifico, per l'approvazione dei farmaci biosimilari. Tale processo regolatorio è stato acquisito come gold standard dall'OMS e da altre Agenzie Regolatorie come la FDA, Giappone e Canada.
- Dal 2006, le evidenze ottenute dalla clinica mostrano che i Biosimilari approvati dall'EMA sono sicuri ed efficaci nelle indicazioni terapeutiche approvate al pari dei farmaci biologici originatori.

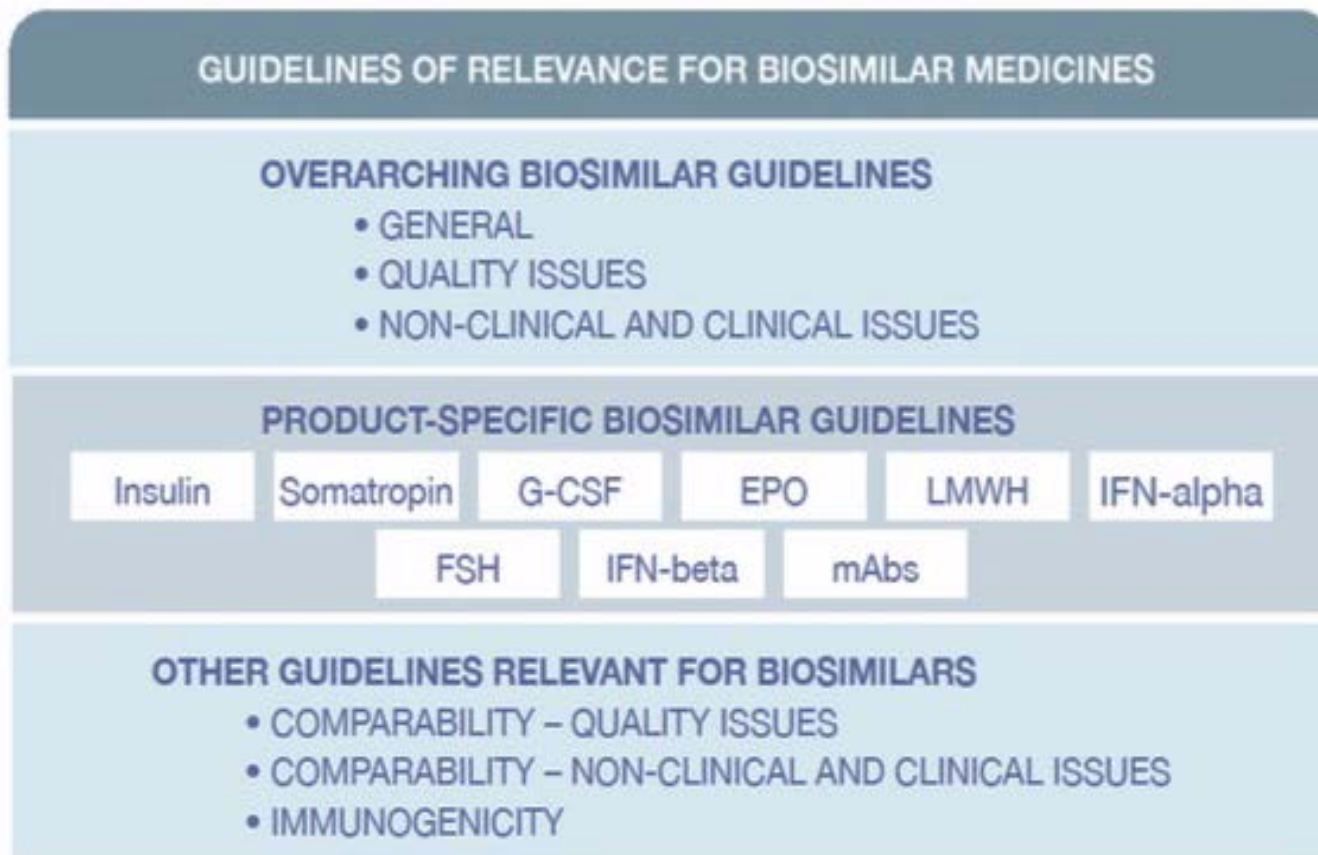


Processo di autorizzazione

- L'autorizzazione viene rilasciata dall'EMA tramite procedura centralizzata di valutazione scientifica sulla qualità, efficacia e sicurezza del medicinale
- La normativa definisce gli studi di confronto che devono essere condotti:
 - ✓ per dimostrare che il medicinale biosimilare è **simile e pari** per sicurezza ed efficacia al medicinale biologico di riferimento (*Dir. 2003/63/EC, Ann. I, P. II*) nonostante la naturale variabilità intrinseca di ogni farmaco biologico
 - ✓ per dimostrare che **non sono presenti differenze significative** tra biosimilare e prodotto di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia
 - ✓ per garantire qualità e omogeneità del **prodotto** e del **processo produttivo**
- Il Parlamento Europeo/EC e il Network of EU Medicines Agency presso l'EMA hanno creato un sistema di valutazione per i biosimilari fondato su principi di "*good science*" in continuo aggiornamento ed evoluzione
- Il livello di regolazione è tanto elevato per i biosimilari quanto per i prodotti biotecnologici (es. ICHQ5E), tramite un approccio " case-by-case basis"
- Rilevanza dello **Scientific Advice** soprattutto a livello preclinico



Il *corpus* regolatorio - Linee guida EMA



Processo autorizzativo

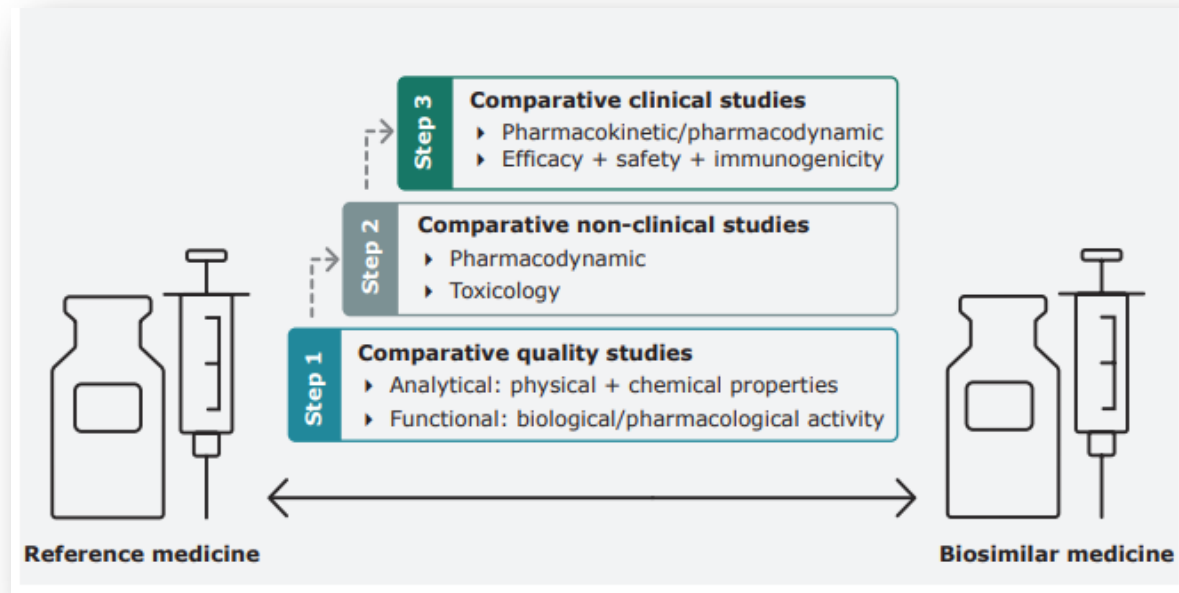
- Al fine di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare, l'azienda produttrice è tenuta a dimostrare l'elevata similarità del biosimilare rispetto al prodotto di riferimento attraverso un processo definito.
- E' necessaria la presentazione di un dossier completo ed esaustivo
 - ✓ con i risultati di caratterizzazione del prodotto
 - ✓ con i risultati dei test-preclinici
 - ✓ con i risultati del trial clinici
- A differenza dei farmaci generici **non è sufficiente** presentare solamente i risultati di bioequivalenza.



- Devono essere forniti i risultati dei test pre-clinici appropriati e dei trial clinici.
- La tipologia e la quantità di informazioni supplementari da fornire deve aderire a quanto riportato nell'allegato tecnico della Direttiva Europea e nelle relative Linee Guida. (e.g. *Directive 2004/27/EC, Art. 10(4)*)



L'esercizio di comparabilità

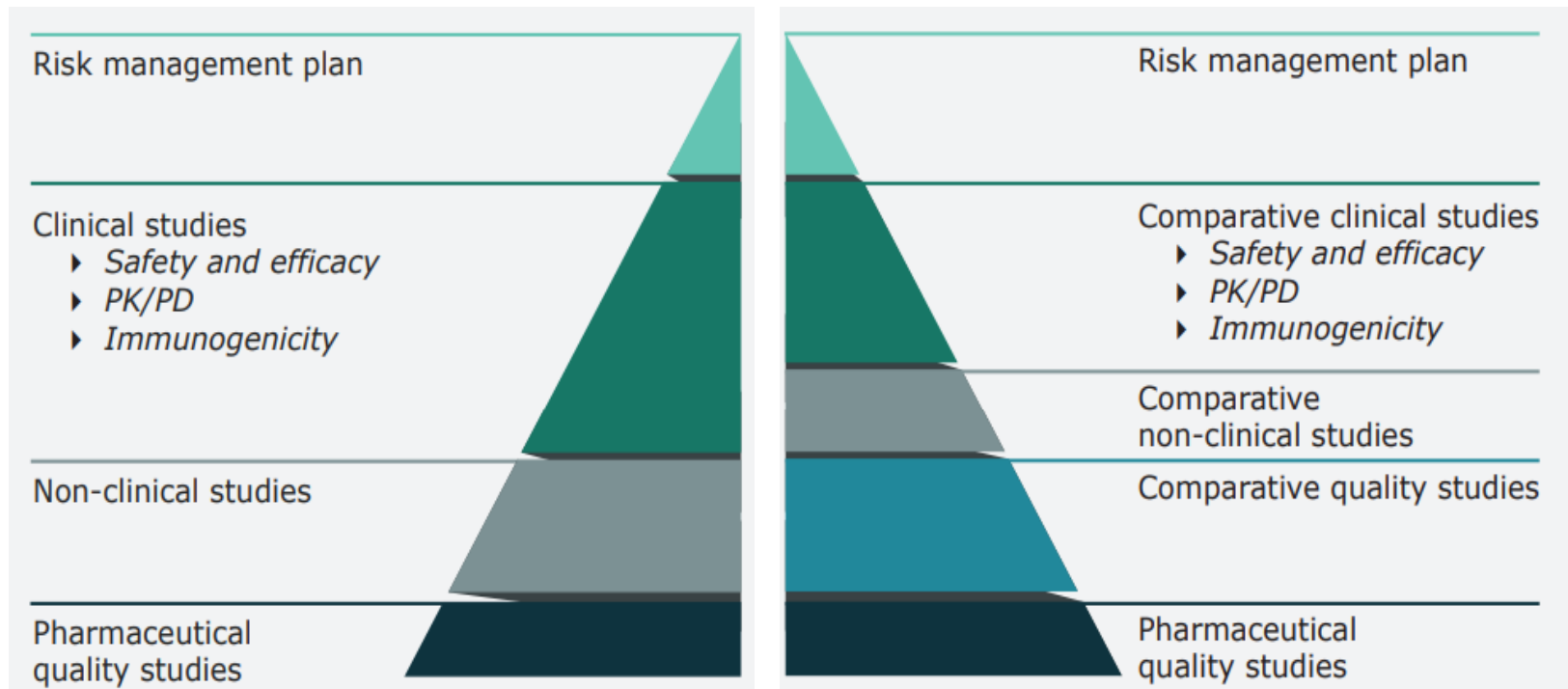


L'esercizio di comparabilità è una procedura di confronto graduale (stepwise) che inizia dagli studi di qualità, procede con quelli preclinici di PK e PD e prosegue con i trial di efficacia clinica e di sicurezza.

Il concetto chiave è "*similarity throughout*" che stabilisce che il prodotto test (quando usato come prodotto terapeutico) non deve presentare alcuna differenza clinica significativa rispetto al prodotto *reference*

Qualità → Non clinica → Efficacia Clinica → Sicurezza Clinica (inclusa la immunogenicità)

Confronto dei dati richiesti per l'approvazione del biosimilari verso il medicinale di riferimento





Caratterizzazione Analitica





Estrapolazione delle indicazioni terapeutiche

- Nel caso in cui i farmaci originatori siano autorizzati per più indicazioni terapeutiche, l'efficacia e la sicurezza di un biosimilare devono essere dimostrate separatamente **per ogni indicazione** terapeutica
- L'estrapolazione delle indicazioni implica che in taluni casi si possa estrapolare, attraverso l'esercizio di comparabilità, la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni del farmaco di riferimento, **tenendo conto dell'esperienza clinica, dei dati in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni**, e investigando eventuali problemi di sicurezza nelle sottopopolazioni di interesse.
- L'approccio di estrapolazione delle indicazioni deve essere **adeguatamente giustificato** e l'EMA adeguatamente consultata prima dell'avvio del programma di sviluppo
- Approccio del CHMP preventivo, caso-specifico e non automatico
- L'estrapolazione delle indicazioni è un approccio che si applica anche ai biologici originatori nel caso di nuove formulazioni e variazioni di processo





Secondo Position Paper: cosa cambia

	<i>Primo Position Paper</i>	<i>Secondo Position Paper</i>
Estrapolazione indicazioni terapeutiche	<p>Va, altresì, sottolineato che il <i>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i> dell'EMA stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base delle evidenze scientifiche derivanti da un esercizio di comparabilità approfondita e in conformità ad opportune giustificazioni scientifiche.</p>	<p>Va altresì sottolineato che il <i>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i> dell'EMA stabilisce caso per caso e preventivamente se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità. Tale estrapolazione non è pertanto automatica.</p> <p>Si aggiunga, infine, che l'estrapolazione è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni su tutti i farmaci biotecnologici, sia nel caso di importanti variazioni nei processi di produzione, sia nel caso dell'immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biotecnologico. Tali processi possono, infatti, richiedere la conduzione di studi clinici in almeno una delle indicazioni approvate e l'estrapolazione per le altre indicazioni...(es. darbepoetina nel 2008 e trastuzumab s.c. estrapolazione delle indicazioni e.v. nel carcinoma mammario)</p>



Secondo Position Paper: cosa cambia

	Primo Position Paper	Secondo <i>Position Paper</i>
LEGGE n.648/96	<p>Il medesimo provvedimento ha indicato come requisiti minimi affinché un farmaco venga inserito in tale elenco – e sia dunque a carico del SSN – non solo la mancanza di alternative terapeutiche valide, ma anche la disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II.</p>	<p>Il medesimo provvedimento ha indicato come requisiti minimi affinché un farmaco possa essere inserito in tale elenco – e sia dunque a carico del SSN – che siano disponibili adeguati dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II e, se del caso, che siano posti in essere idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti.</p> <p>Lo stesso requisito di presenza di studi clinici adeguati almeno di fase II si applica anche per i farmaci impiegati per una indicazione <i>off-label</i> in presenza di alternative terapeutiche autorizzate, ma più onerose per il SSN.</p> <p>Anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso <i>off-label</i>, e quindi nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo <i>off-label</i> e sia, quindi, presente nel richiamato elenco, l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.</p>



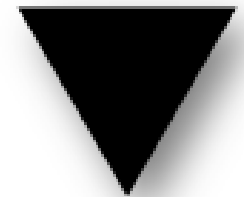
Secondo Position Paper: cosa cambia

	Primo <i>Position Paper</i>	Secondo <i>Position Paper</i>
LEGGE n.648/96	<p>Poiché anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso off-label, nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo off-label e sia, quindi, presente nel richiamato elenco l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma verrà verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di effettuare le proprie valutazioni caso per caso sulla base delle evidenze e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.</p>	<p>La CTS ha inoltre recentemente definito i "Criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nelle liste di cui alla Legge n.648/96 per le indicazioni per le quali è disponibile il rispettivo originatore".</p> <ol style="list-style-type: none">1. individuazione di tutti gli elementi del <i>comparability exercise</i> riguardanti qualità, preclinica e clinica contenuti nell'EPAR e utilizzati dall'EMA per dimostrare che tra i due farmaci oggetto dell'esercizio di comparabilità non esistono differenze rilevanti che possano suggerire una modificazione del rapporto rischio/beneficio. Ciò dovrà essere valutato per tutte le indicazioni approvate direttamente o estrapolate da EMA. Si dovranno, ad esempio, valutare i dati e le conclusioni delle sezioni riguardanti la farmacodinamica pre-clinica e clinica e l'immunogenicità;2. verifica volta ad appurare se il meccanismo d'azione del farmaco nell'indicazione autorizzata e rimborsata ai sensi della legge n.648/96 sia riconducibile o meno a caratteristiche della molecola diverse da quelle valutate e approvate nel <i>comparability exercise</i>;3. verifica dell'assenza di specifiche tematiche di sicurezza (<i>safety concerns</i>) legati all'indicazione in esame. <p>Per particolari farmaci e particolari indicazioni può essere ritenuta necessaria la presenza studi bridging</p>



Monitoraggio di farmacovigilanza

- I medicinali biosimilari vengono prodotti secondo gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri tipi di medicinali
- I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire **un sistema di monitoraggio della sicurezza del prodotto**, incluse le risposte immunitarie derivanti dalla somministrazione di biologici
- Le autorità regolatorie, come per qualsiasi medicinale, sono tenute a svolgere ispezioni periodiche del prodotto, degli stabilimenti di produzione e del sistema di monitoraggio, sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione
- Tutti i prodotti biosimilari sono inseriti in un piano di **Monitoraggio intensivo**





Monitoraggio di farmacovigilanza

- Quadro normativo solido per garantire la sicurezza dei pazienti
- Piano locale di gestione del rischio
- Studi di sicurezza post-marketing
- Raccolta di reazioni avverse spontanee al farmaco e presentazione di PSURs
- Monitoraggio delle reazioni avverse long-term e long-latency





Risk Management Plan

- I Biologici sono classificati come "priority" per le attività di PhV
- Il RMP è raccomandato per l'originatore e per tutti i biosimilari ad esso collegati e deve riportare gli effetti di classe
- L'EPAR contiene le tabelle riassuntive del RMP, mentre in Annex IV sono riportate le misure di minimizzazione del rischio che ciascuno SM deve assicurare
- Il produttore del biosimilare deve riportare tabelle dettagliate anche sul prodotto di riferimento al fine di garantire la compatibilità del sistema di gestione del rischio del biosimilare rispetto al *reference*.

The EU Risk Management Plan
Part I

Safety Specification
Pharmacovigilance Plan

} **ICH E2E**

Part II

Evaluation of the need for risk minimisation activities,
-> if a need for additional activities

RMP per un biosimilare necessita di coprire sia i rischi conosciuti per il medicinale di riferimento sia quelli teorici per il biosimilare



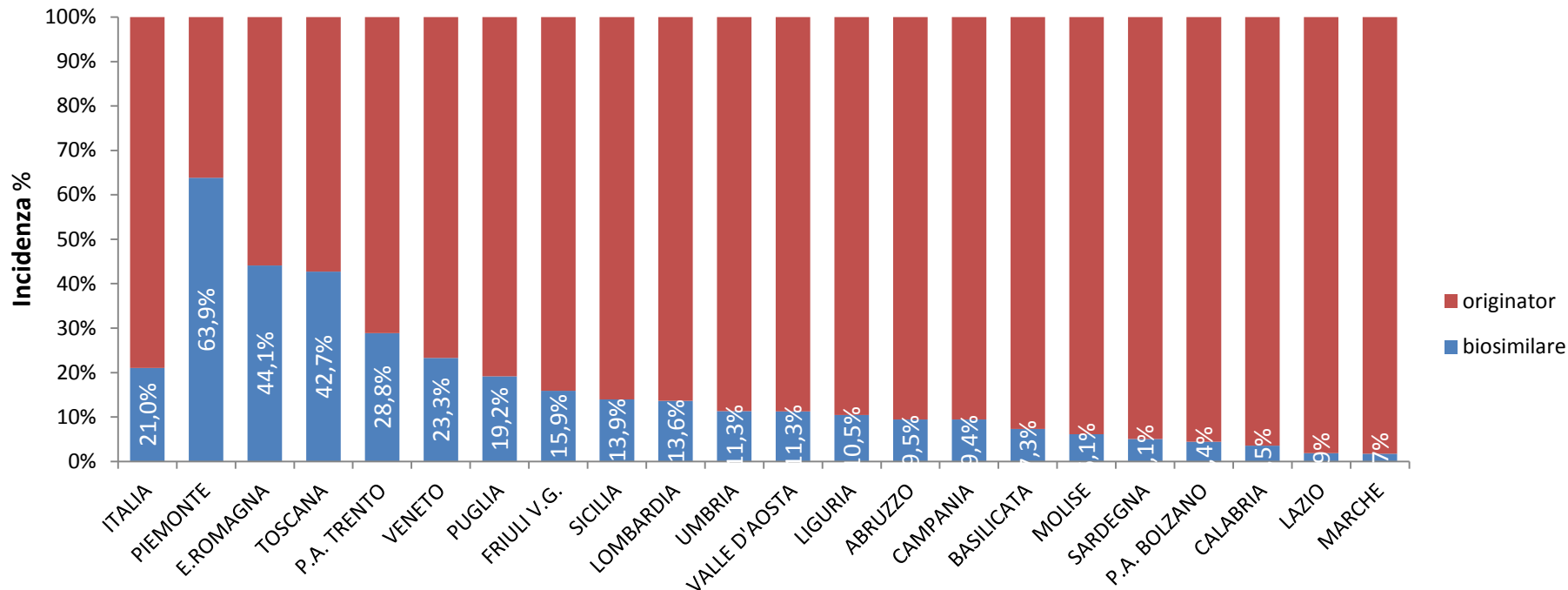


Biosimilari di prima generazione

PRODOTTO	APPROVAZIONE IN ITALIA	IN COMMERCIO
SOMATROPINA	GENOTROPIN MINIQUICK	
OMNITROPE	DAL 22/11/2007 A/RRL	10/04/08
EPOETINA	EPREX	
BINOCRIT	DAL 04/04/2008 A/RNRL	24/10/08
RETACRIT	DAL 25/11/2008 A/RNRL	09/02/09
FILGRASTIM	GRANULOKINE	
ACCOFIL	DAL 28/11/2015 A/RRL	28/12/15
NIVESTIM	DAL 27/05/2011 A/RRL	09/06/11
TEVAGRASTIM	DAL 05/05/2010 A/RRL	13/05/10
ZARZIO	DAL 10/12/2009 A/RRL	27/01/10



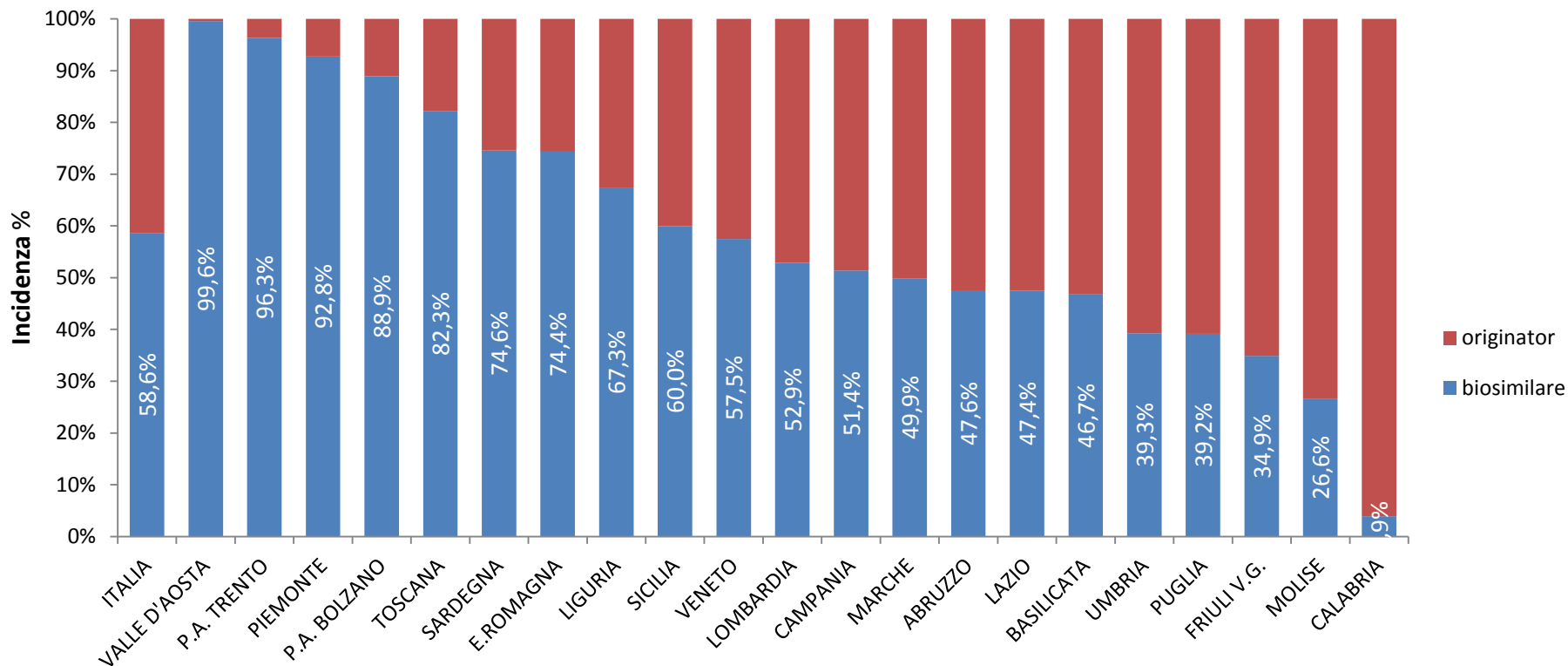
Somatropina



Anno 2017. Gennaio-Ottobre

	Sottogruppo	Spesa pro capite	DDD/1000 ab				
			Inc %	Δ% 17-16	die	Inc %	Δ% 17-16
Somatropina	Totale	1,15	100,0%	-10,2%	0,25	100,0%	-2,1%
	originator	0,24	20,7%	0,9%	0,04	17,6%	-2,8%
	biosimilare	0,07	6,4%	-34,8%	0,03	8,7%	17,9%
	altra somatropina	0,84	72,9%	-10,0%	0,18	73,7%	-4,2%

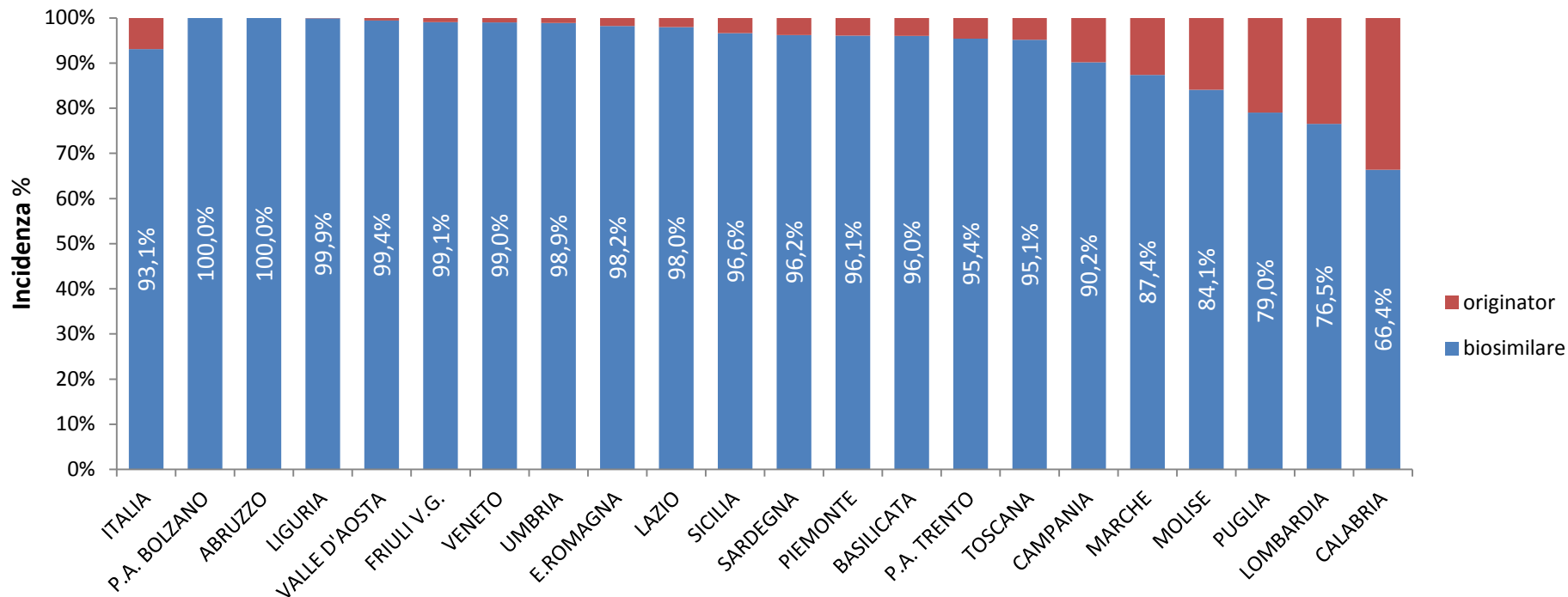
Epoetina



Anno 2017. Gennaio-Ottobre

	Sottogruppo	Spesa pro capite	DDD/1000 ab				
			Inc %	Δ% 17-16	die	Inc %	Δ% 17-16
Epoetina	Totale	2,84	100,0%	-14,5%	2,93	100,0%	1,9%
	originator	0,77	27,1%	-15,4%	0,69	27,6%	-13,2%
	biosimilare	0,56	19,7%	-19,7%	1,31	36,2%	26,0%
	altre epoetine	1,51	53,2%	-11,9%	0,93	36,2%	-10,5%

Filgrastim



Anno 2017. Gennaio-Ottobre

Fattori della crescita	Sottogruppo	Spesa pro capite		DDD/1000 ab			
		Inc %	Δ% 17-16	die	Inc %	Δ% 17-16	
	Totale	0,79	100,0%	-9,2%	0,09	100,0%	0,3%
	originator	0,05	6,2%	-20,5%	0,00	3,2%	-26,4%
	biosimilare	0,08	10,7%	-33,5%	0,03	29,2%	10,8%
	altri fattori della crescita	0,65	83,1%	-3,7%	0,06	67,6%	-3,0%

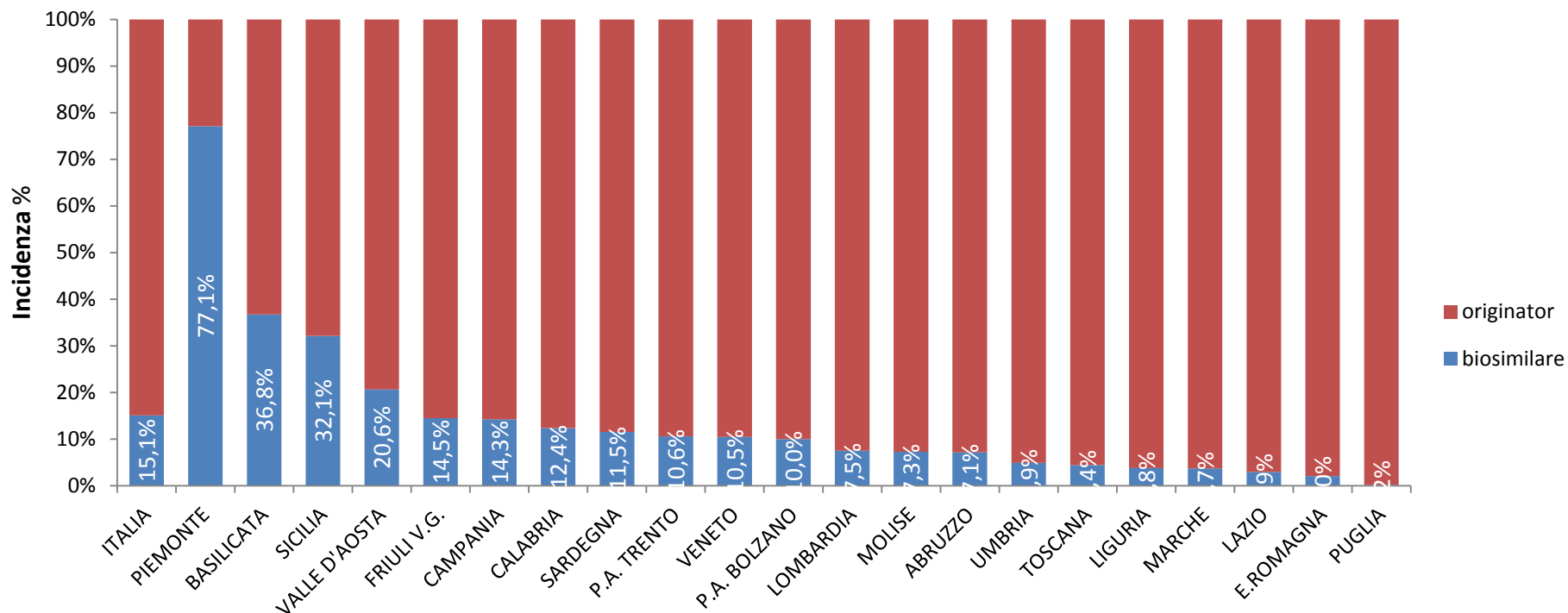


Biosimilari di seconda generazione

	APPROVAZIONE IN ITALIA	IN COMMERCIO DAL
Follitropina alfa da DNA ricombinante	GONAL F	
BEMFOLA	DAL 17/03/2015 A/RRL	27/03/15
OVALEAP	DAL 26/11/2015 A/RRL	29/08/16
Insulina glargine	LANTUS	
ABASAGLAR	09/02/2016 CLASSE A/RR	28/01/16
LUSDUNA	06/05/2017 CNN	NON IN COMMERCIO
Teriparatide	FORSTEO	
MOVYMIA	CNN 06/05/2017 - PROCEDURA P&R SOSPESA	NON IN COMMERCIO
TERROSA	6/05/2017 CNN	NON IN COMMERCIO
Enoxaparina sodica	CLEXANE T	
INHIXA	DAL 29/11/2017 A/RR	15/03/18
ENOXAPARINA ROVI	DAL 16/12/2017 A/RR	15/03/18
THORINANE	DAL 1/08/2017 CNN	NON IN COMMERCIO
Insulina Lispro	HUMALOG	
INSULIN LISPRO SANOFI	DAL 11/01/2018 A/RR	15/01/18



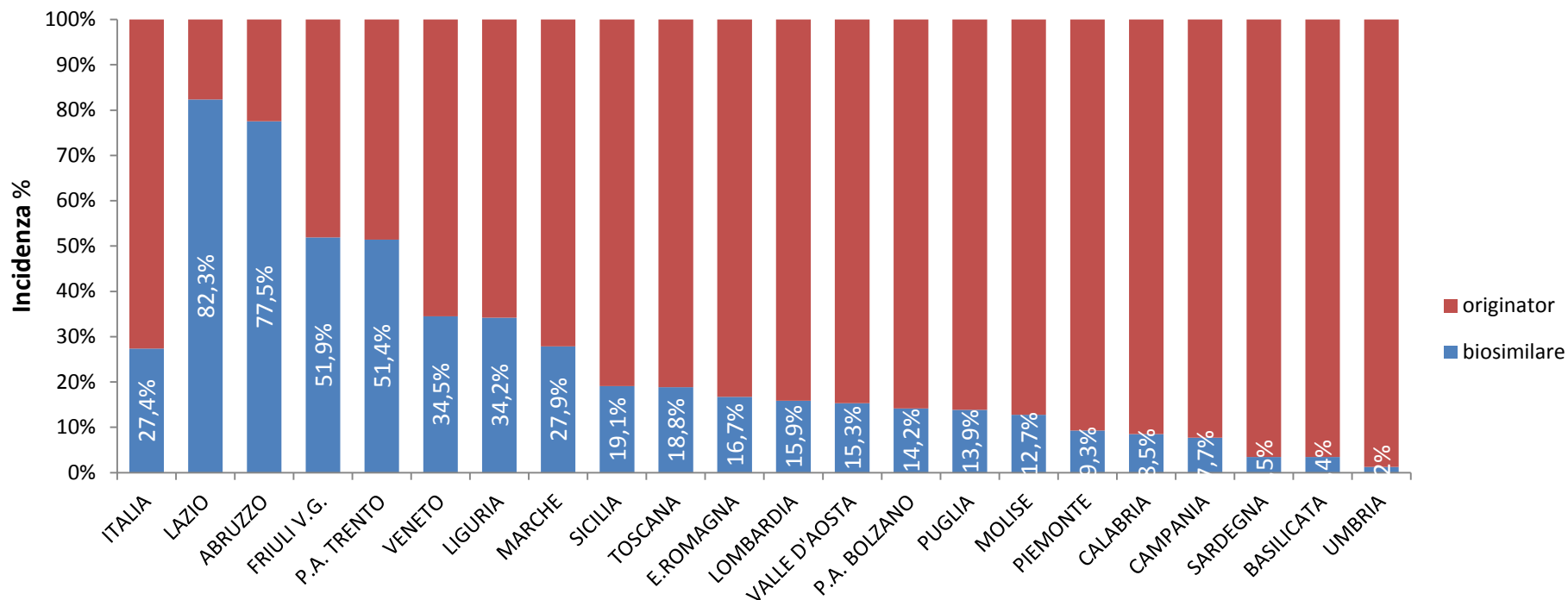
Insulina glargine



Anno 2017. Gennaio-Ottobre

	Sottogruppo	Spesa pro capite			DDD/1000 ab die		
		Inc %	Δ% 17-16	Inc %	Δ% 17-16		
Insulina glargine	Totale	2,29	100,0%	-4,4%	6,44	100,0%	7,3%
	originator	1,18	51,5%	-17,6%	3,64	66,1%	-8,2%
	biosimilare	0,19	8,3%	136,2%	0,66	4,6%	138,4%
	ALTRA INS. GLARGINE	0,10	4,2%		0,32	0,0%	
	Altre insuline long acting	0,83	36,1%	-6,7%	1,82	29,2%	3,5%

Follitropina



Anno 2017. Gennaio-Ottobre

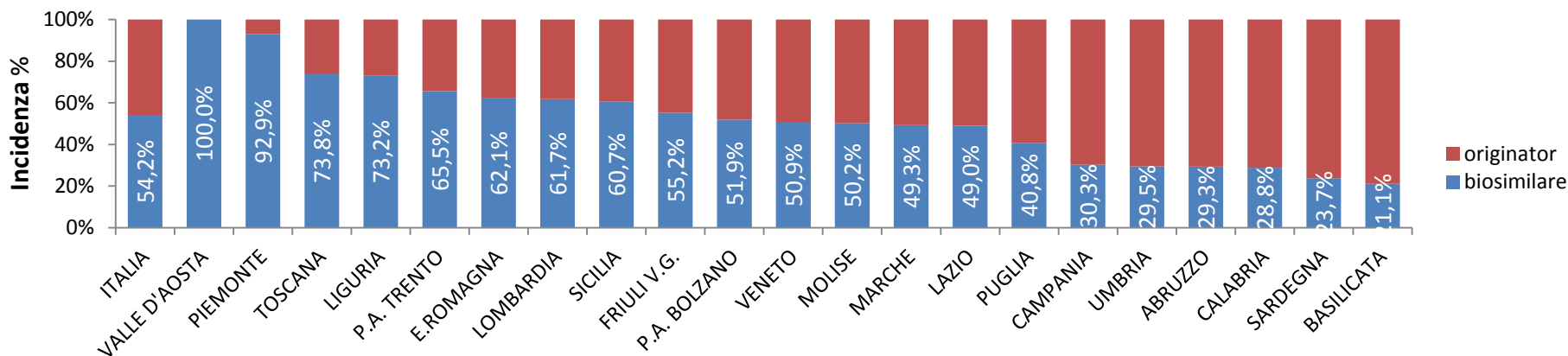
	Sottogruppo	Spesa pro capite	DDD/1000 ab				
			Inc %	Δ% 17-16	die	Inc %	Δ% 17-16
Follitropina	Totale	0,91	100,0%	-11,4%	0,14	100,0%	-5,5%
	originator	0,40	43,3%	-29,3%	0,05	46,9%	-23,4%
	biosimilare	0,04	4,2%	291,4%	0,01	1,3%	296,5%
	altra follitropina	0,48	52,5%	3,8%	0,08	51,9%	3,4%



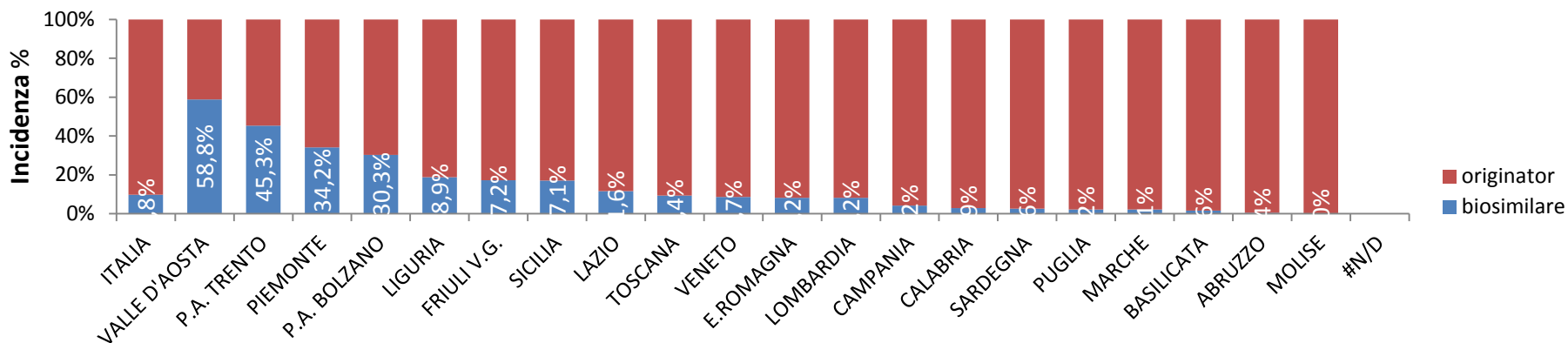
Biosimilari di terza generazione

	APPROVAZIONE IN ITALIA	IN COMMERCIO
Rituximab	MABTHERA	
TRUXIMA	DAL 27/07/2017 H/OSP	04/09/17
RIXIMYO	L.648 29/12/2017 IN PUBBLICAZIONE G.U RIMBORSABILITA'	NON IN COMMERCIO
RIXATHON	DAL 29/11/2017 H/OSP	28/02/18
Etanercept	ENBREL	ENBREL
BENEPALI	DAL 14/06/2016 H/RRL	17/10/16
ERELZI	DAL 07/12/2017 H/RRL	09/03/18
Infliximab	REMICADE	
REMSIMA	14/02/15	DAL 01/01/2015 H/RRL
FLIXABI	05/06/17	DAL 31/05/2017 H/RRL
INFLECTRA	16/02/15	DAL 15/11/2014 H/RRL
Adalimumab	HUMIRA	
AMGEVITA	PROSSIMA CNN	IN NEGOZIAZIONE
SOLYMBIC	PROSSIMA CNN	NON IN COMMERCIO
IMRALDI	PROSSIMA CNN	IN NEGOZIAZIONE
CYLTEZO	PROSSIMA CNN	NON IN COMMERCIO
Trastuzumab	HERCEPTIN	
HERZUMA	IN NEGOZIAZIONE	NON IN COMMERCIO
ONTRUZANT	9/3/2018 CNN	NON IN COMMERCIO
Bevacizumab	AVASTIN	
MVASI	Autorizzazione EMA GENNAIO 2018	NON IN COMMERCIO

AntiTNF: infliximab



AntiTNF: etanercept



Anno 2017. Gennaio-Ottobre

	Sottogruppo	Spesa pro capite	Inc %	Δ% 17-16	DDD/1000 ab die	Inc %	Δ% 17-16
AntiTNFalfa	Totale	9,26	100,0%	2,0%	1,13	100,0%	7,0%
	originator	3,10	33,4%	-15,7%	0,39	43,3%	-15,0%
	biosimilare	0,75	8,1%	119,3%	0,19	9,0%	102,6%
	altri antiTNFalfa	5,42	58,5%	7,0%	0,55	47,7%	9,0%



Procedure di P&R

In Italia la procedura di P&R dei farmaci per i prodotti rimborsabili è una procedura di negoziazione del prezzo condotta dall'AIFA con il produttore (*Delibera CIPE, 1° febbraio 2001*).

- Le procedure di prezzo e rimborso dei biologici e dei biosimilari sono le medesime.
- Per generici e biosimilari, la negoziazione del prezzo deve garantire una riduzione di prezzo di almeno il 20%, rispetto al prezzo del farmaco originatore.
- DM scaglioni 4 aprile 2013.





Brevetto scaduto: riduzione automatica dei prezzi

Fascia spesa farmaceutica pubblica (Milioni €)	Riduzione confezioni classe A*	Riduzione confezioni classe H**
0-19,99	45%	30%
20-39,99	47,5%	31,7%
40-59,99	50%	33,3%
60-79,99	55%	36,7%
80-99,99	60%	40%
100-139,99	65%	43,3%
140-179,99	70%	46,7%
180 e oltre	75%	50%

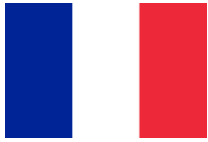
DM 4 aprile 2013



Intercambiabilità

- EMA ha precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile
- La legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti degli Stati Membri autonomia decisionale e legislativa in materia





Francia

L'intercambiabilità è permessa durante il trattamento; il paziente deve essere informato della possibile intercambiabilità e deve ricevere appropriato monitoraggio durante il trattamento; la tracciabilità dei prodotti deve essere assicurata.



Germania

I biosimilari possono essere utilizzati per le stesse indicazioni approvate per il farmaco di riferimento e per le quali è stata dimostrata l'equivalenza tanto nei pazienti naive quanto in quelli già in trattamento.



Finlandia

I prodotti biosimilari sono ritenuti intercambiabili. Intercambiabilità: la pratica medica di cambiare, su iniziativa o con il consenso del prescrittore, un farmaco con un altro per il quale è atteso il raggiungimento dello stesso effetto clinico in un determinato setting clinico e in ogni paziente; la sostituzione automatica a livello delle strutture farmaceutiche non è considerata dalle attuali raccomandazioni.



Portogallo

E' raccomandata la scelta, quando possibile, per farmaci che abbiano Biosimilari disponibili; è necessaria la tracciabilità del farmaco per le attività di farmacovigilanza; lo switch deve rispettare un periodo di tempo non minore di 6 mesi che garantisca la tracciabilità e deve essere monitorato con il coinvolgimento dei clinici, rispettando i principi di cautela in accordo alle indicazioni terapeutiche.



Conclusioni

- Il processo di autorizzazione e le attività di farmacovigilanza vigenti in Europa garantiscono un profilo rischio-beneficio sovrapponibile tra biosimilare e farmaco biologico originatore
- Sebbene l'EMA non esprima raccomandazioni circa l'intercambiabilità dei farmaci biosimilari con i biologici di riferimento, le decisioni degli Stati Membri si stanno orientando in tale direzione
- Nonostante l'attuale variabilità di utilizzo sul territorio nazionale, i farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario, mantenendo garanzie di sicurezza e qualità per il paziente





Grazie

A Fabio Mazzeo, Bruna Galante, Cinzia D'Ambrosio, Ivano Comessatti e l'Ufficio Stampa

A Gianluca Altamura, Agnese Cangini, Ida Fortino, Roberto Marini e Francesco Trotta

A Anna Rosa Marra e Lorianca Tartaglia

*A Alessandra Mandolla, Annachiara Tortorella e tutta la Segreteria Tecnica Istituzionale della
Direzione Generale*

E ringraziamenti speciali a Giorgia Viceconte, Eleonora Agricola e Maria Di Spirito

s.montilla@aifa.gov.it

